· 论著 ·

心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的影响因素研究

范彩霞[1]，李娇[2]，魏延津[3*]，郭德群[3]，刘存飞[3]，李峥嵘[1]，邱石[4*]

1．276000 山东省临沂市，临沂市人民医院药学部
2．266011 山东省青岛市，康复大学青岛医院（青岛市市立医院）药学部
3．276000 山东省临沂市，临沂市人民医院心血管内科
4．100049 北京市，航天中心医院（北京大学航天临床医学院）神经内科
*通信作者：魏延津，主任医师；E-mail：weiyanjin1968@163.com
邱石，主任医师；E-mail：qiushi721@163.com

【摘要】 **背景** 心房颤动发病率高，是引起脑卒中、心血管疾病及全因死亡的重要危险因素，而适当的抗凝治疗是预防心房颤动相关性卒中的核心。华法林仍然是目前主要的抗凝药物，但是华法林的治疗窗较窄，固定剂量的华法林在治疗初期很容易导致过度或抗凝治疗不足，既往华法林抗凝过度的临床研究较少。**目的** 分析心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的流行病学和临床特征，并探讨发生抗凝过度的影响因素。**方法** 该研究为单中心回顾性队列研究。纳入 2017 年 1 月—2022 年 12 月临沂市人民医院收治的华法林 2.5 mg/d 治疗的心房颤动患者 552 例为研究对象，收集患者临床资料，包括年龄、性别、体质量、房颤类型（非瓣膜型 / 瓣膜型）、合并疾病（高血压、糖尿病、低蛋白血症、转氨酶异常、心力衰竭）、联合用药情况（联合用药数量、联用抗菌药物、联用胺碘酮），收集患者治疗前实验室检查结果，包括血清白蛋白（Alb）、血清肌酐（Scr）、血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）及血清天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平，收集患者治疗前国际标准化比值（INR）和用药 7 d 后 INR。根据华法林治疗 7 d 后 INR 是否 >3.0 将患者分为抗凝过度组（INR>3.0，n=122）和未抗凝过度组（INR ≤ 3.0，n=430），比较两组患者资料，并采用单因素及多因素 Logistic 回归分析探究华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的影响因素。**结果** 抗凝过度组患者年龄、女性比例、瓣膜型心房颤动、低蛋白血症、转氨酶异常、联合用药数量、联用胺碘酮、AST 高于未抗凝过度组，体质量、高血压、糖尿病、Alb、ALT 低于未抗凝过度组（P<0.05）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，年龄≥ 65 岁（OR=1.954，95%CI=1.243~3.073，P=0.004）、体质量≤ 63 kg（OR=2.967，95%CI=1.841~4.783，P<0.001）、联合用药数量 >5 种（OR=1.976，95%CI=1.175~3.323，P=0.010）、Scr ≥ 91 μmol/L（OR=2.087，95%CI=1.222~3.561，P=0.007）是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素，而糖尿病（OR=0.424，95%CI=0.191~0.939，P=0.034）是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的保护因素。**结论** 年龄≥ 65 岁、体质量≤ 63 kg、联合用药数量 >5 种、Scr ≥ 91 μmol/L 可能是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素，而糖尿病可能是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的保护因素。对于高龄、低体质量、联合用药多、Scr 水平升高的华法林抗凝治疗患者应密切监测 INR 水平。

【关键词】 心房颤动；华法林；国际标准化比值；抗凝过度；危险因素；Logistic 模型
【中图分类号】 R 541.75　R 973.2　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0431

Influencing Factors of Overanticoagulation at Initial Stage of Warfarin Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation

FAN Caixia[1]，*LI Jiao*[2]，*WEI Yanjin*[3*]，*GUO Dequn*[3]，*LIU Cunfei*[3]，*LI Zhengrong*[1]，*QIU Shi*[4*]
1.Department of Pharmacy，Linyi People's Hospital，Linyi 276000，China

基金项目：山东省自然科学基金面上项目（ZR2020MH018）；山东省医药卫生科技发展计划项目（202203011106）；山东省医学会临床科研专项资金－临床药学应用研究项目（YXH2019ZX015）；临沂市科技发展计划项目（202120078）

引用本文：范彩霞，李娇，魏延津，等．心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的影响因素研究［J］．中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0431.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

FAN C X，LI J，WEI Y J，et al. Influencing factors of overanticoagulation at initial stage of Warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

本文数字出版日期：2023-09-06

2.Department of Pharmacy, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Municipal Hospital), Qingdao 266011, China
3.Department of Cardiology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China
4.Department of Neurology, Aerospace Center Hospital (Peking University Aerospace School of Clinical Medicine), Beijing 100049, China
*Corresponding authors: WEI Yanjin, Chief physician; E-mail: weiyanjin1968@163.com;
QIU Shi, Chief physician; E-mail: qiushi721@163.com*

【Abstract】 **Background** Atrial fibrillation (AF) is an important risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality with high prevalence, and appropriate anticoagulant therapy is the core of preventing AF-related stroke. Warfarin is still the main anticoagulant at present, but the therapeutic window of warfarin is narrow, fixed dose of warfarin can easily lead to excessive coagulation or insufficient anticoagulation at the initial stage of treatment. There are few previous clinical studies on overanticoagulation of warfarin. **Objective** To analyze the epidemiological and clinical characteristics of overanticoagulation in patients with AF at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy, and explore the influencing factors of overanticoagulation. **Methods** The study was a single-center retrospective cohort study. A total of 552 patients with AF treated with warfarin 2.5 mg/d admitted to Linyi City's Hospital from January 2017 to December 2022 were included as the study subjects. The clinical data of patients were collected, including age, gender, body mass, type of AF (non-valvular/valvular), comorbidities (hypertension, diabetes, hypoproteinemia, transaminase abnormalities, heart failure), combined medication (number of combined drugs, combined antibiotics, combined amiodarone), the laboratory test results before treatment were also collected, including serum albumin (Alb), serum creatinine (Scr), serum alanine aminotransferase (ALT) and serum aspartate aminotransferase (AST) levels, as well as international normalized ratio (INR) before treatment and INR after 7 days of treatment. Patients were divided into the overanticoagulation group (INR>3.0, n=122) and non-overanticoagulation group (INR ≤ 3.0, n=430) according to whether INR>3.0 after 7 days of warfarin therapy. The data of patients between the two groups were compared, univariate and multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of overanticoagulation in the initial stage of warfarin anticoagulation therapy. **Results** The age, proportion of female, valvular atrial fibrillation, hypoproteinemia, transaminase abnormalities, number of combined drugs, proportion of combined amiodarone and AST of patients in the overanticoagulation group were higher than those in the non-overanticoagulation group, and the body mass, hypertension, diabetes, Alb and ALT were lower than those in the non-overanticoagulation group (P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed age ≥ 65 years (OR=1.954, 95%CI=1.243-3.073, P=0.004), body mass ≤ 63 kg (OR=2.967, 95%CI=1.841-4.783, P<0.001), number of combined drugs>5 (OR=1.976, 95%CI=1.175-3.323, P=0.010), and Scr ≥ 91 μmol/L (OR=2.087, 95%CI=1.222-3.561, P=0.007) were independent risk factors for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation in patients with AF, while diabetes (OR=0.424, 95%CI=0.191-0.939, P=0.034) was a protective factor for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with AF. **Conclusion** Age ≥ 65 years, body mass ≤ 63 kg, number of combined drugs>5, Scr ≥ 91 μmol/L may be independent risk factors for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with AF, while diabetes may be a protective factor at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with AF. INR should be closely monitored in patients on warfarin anticoagulation with advanced age, low body mass, multiple drug combinations and elevated Scr level.

【Key words】 Atrial fibrillation; Warfarin; International standard ratio; Overanticoagulation; Risk factors; Logistic model

心房颤动是常见心律失常之一，其发病率高，是引起脑卒中、心血管疾病及全因死亡的重要危险因素[1]，而抗凝治疗是预防心房颤动相关性卒中的核心策略[2]。目前临床常用的口服抗凝药物主要为华法林和新型口服抗凝药物（new oral anticoagulant，NOAC），应用抗凝药物能够明显降低血栓栓塞事件发生率，同时改善患者预后[3]。目前多项 Meta 分析均证实 NOAC 在有效性和安全性均优于华法林[4-5]，各国相关指南均推荐长期抗凝策略优先推荐 NOAC。但是多项心房颤动临床治疗现状分析均显示华法林仍然是目前主要的抗凝药物[2-3，6]，而且瓣膜性心房颤动患者只能选择华法林进行抗凝治疗[7-8]。但是华法林的治疗窗较窄，固定剂量的华法林很容易导致抗凝过度或抗凝治疗不足。一项针对接受华法林治疗≥ 65 岁老年住院患者的调查发现，33.2% 患者治疗期间发生抗凝过度〔国际标准化比值（INR）>3〕[9]。而一项纳入 45 项研究总共 71 065 例患者的

研究显示，44%（95%*CI*=39%~49%）的出血发生在抗凝过度时[10]。本研究采用回顾性研究方法，分析接受固定剂量华法林治疗的心房颤动患者治疗初期抗凝过度发生情况并探讨抗凝过度的影响因素，为临床华法林剂量调整提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月—2022年12月临沂市人民医院收治的接受华法林2.5 mg/d抗凝治疗的心房颤动患者为研究对象。患者均接受华法林钠片（齐鲁制药有限公司，国药准字H37021314）2.5 mg，1次/d，早晨服用。本研究经临沂市人民医院医学科学伦理委员会批准，批准文号：临沂市人民医院科研伦审第20040号。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准：（1）年龄≥18周岁；（2）首次接受华法林抗凝治疗，或者既往曾接受华法林抗凝治疗但入院前停药时间≥7 d；（3）华法林剂量2.5 mg/d，且持续时间≥7 d；（4）华法林治疗前及治疗7 d后次日清晨均检测INR。

1.2.2 排除标准：（1）入院前已经接受华法林抗凝治疗或停药时间<7 d；（2）入院后接受华法林治疗时间<7 d或初始治疗7 d内调整剂量；（3）病例资料不完整，缺乏分析所需临床资料。

1.3 数据收集

采用自制的excel调查表，利用医院电子病案系统统一调查收集患者的临床资料，包括患者年龄，性别，体质量，心房颤动类型（非瓣膜型/瓣膜型），合并疾病（高血压、糖尿病、低蛋白血症、转氨酶异常、心力衰竭），联合用药情况（联合用药数量、是否联用抗菌药、是否联用胺碘酮），基线INR、稳态INR，基线血清肌酐（serum creatinine，Scr）、血清白蛋白（albumin，Alb）、血清丙氨酸氨基转移酶（alanine transferase，ALT）及血清天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）水平等。

1.4 相关定义和分组标准

1.4.1 瓣膜型心房颤动：根据心房颤动国内推荐共识[8]，心房颤动类型分为瓣膜型心房颤动和非瓣膜型心房颤动，瓣膜型心房颤动是指风湿性左房室瓣狭窄、机械/生物瓣膜置换、左房室瓣修复等情况下发生的心房颤动。

1.4.2 低白蛋白血症：血清Alb<35 g/L[11]。

1.4.3 抗凝过度：华法林首次给药后一般24 h内产生抗凝作用，连续服药5~7 d后INR可能接近稳定[12]；因此本研究将服用华法林7 d后次日INR值定义为稳态INR，华法林治疗INR目标范围为2.0~3.0[13]，稳态INR>3.0为抗凝过度[14]，稳态INR≤3.0为未抗凝过度。

1.4.4 分组：根据是否发生抗凝过度将患者分为抗凝过度组和未抗凝过度组。

1.5 统计学方法

使用SPSS 25.0软件进行统计学处理。所有数据均采用Kolmogorov Smirnov检验进行正态性分布检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以〔M（Q_1，Q_3）〕表示，组间比较采用Mann-Whitney *U*检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher's精确概率检验。对引起抗凝过度的影响因素先进行单因素分析，对于*P*<0.05的连续变量使用受试者工作特征（ROC）曲线获取最佳截断值后进行分层，与单因素分析中有显著差异的其他分类变量纳入二分类多因素Logistic回归分析探讨心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的影响因素。相对危险度用优势比（odds ratio，*OR*）及其95%*CI*表示。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入心房颤动患者552例并完成数据分析，其中男285例（51.63%）、女267例（48.37%），年龄24~86岁，平均年龄（62.0±10.3）岁；552例患者中抗凝过度组122例（22.10%），未抗凝过度组430例（77.90%）。两组患者基线INR、心力衰竭、联用抗菌药、Scr比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；抗凝过度组患者年龄、女性比例、瓣膜型心房颤动、低蛋白血症、转氨酶异常、联合用药数量、联用胺碘酮、AST高于未抗凝过度组，体质量、高血压、糖尿病、Alb、ALT低于未抗凝过度组，差异有统计学意义（*P*<0.05），见表1。

2.2 华法林抗凝过度影响因素的单因素Logistic回归分析

以心房颤动患者是否发生抗凝过度为因变量，以患者临床特征为自变量进行单因素Logistic回归（各变量赋值情况见表2），结果显示，年龄、女性、体质量、瓣膜型心房颤动、高血压、糖尿病、低蛋白血症、转氨酶异常、联合用药数量、联用胺碘酮、Alb、Scr、ALT、AST是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的影响因素（*P*<0.05），见表3。

2.3 连续变量分层处理

利用ROC曲线对单因素Logistic回归分析中有统计学差异的连续变量（年龄、体质量、联合用药数量、Scr）进行分层处理确定截断值，结果显示，年龄预测抗凝过度的最佳截断值为65岁，体质量预测抗凝过度的最佳截断值为63 kg，联合用药数量预

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

临床特征	抗凝过度组（n=122）	未抗凝过度组（n=430）	检验统计量值	P 值
年龄（岁）	65.3±9.8	61.0±10.2	4.207[a]	<0.001
性别（男 / 女）	51/71	234/196	6.056	0.014
体质量（kg）	59.13±9.67	67.01±11.89	-6.713[a]	<0.001
基线 INR	1.06±0.09	1.04±0.08	1.400[a]	0.162
心房颤动类型〔例（%）〕			19.101	<0.001
非瓣膜型心房颤动	11（9.02）	121（18.14）		
瓣膜型心房颤动	111（90.98）	309（81.86）		
合并疾病〔例（%）〕				
高血压	20（16.39）	121（28.14）	6.894	0.009
糖尿病	9（7.38）	71（16.51）	6.399	0.011
低蛋白血症	51（41.80）	134（31.16）	4.829	0.028
转氨酶异常	77（63.11）	204（47.44）	9.341	0.002
心力衰竭	45（36.89）	138（32.09）	0.985	0.321
联合用药数量（种）	6.07±0.86	5.83±1.01	2.611[a]	0.010
联用抗菌药〔例（%）〕	41（33.61）	130（30.23）	0.506	0.477
联用胺碘酮〔例（%）〕	44（36.07）	91（21.16）	11.424	0.001
Alb（g/L）	35.59±4.08	37.09±4.29	-3.437[a]	0.001
Scr〔M（Q_1，Q_3），μmol/L〕	73.50（60.00，93.00）	71.00（59.00，86.00）	1.405[b]	0.160
ALT〔M（Q_1，Q_3），U/L〕	17.60（13.58，26.25）	21.70（15.55，31.90）	-3.111[b]	0.001
AST〔M（Q_1，Q_3），U/L〕	59.75（29.50，83.20）	34.05（20.45，63.98）	4.164[b]	<0.001

注：[a] 为 t 值，[b] 为 Z 值，余检验统计量值为 χ^2 值；INR= 国际标准化比值，Alb= 白蛋白，Scr= 血清肌酐，ALT= 丙氨酸氨基转移酶，AST= 天门冬氨酸氨基转移酶。

测抗凝过度的最佳截断值为 5 种，Scr 预测抗凝过度的最佳截断值为 91 μmol/L，见图 1、表 4。单因素 Logistic 回归分析显示，体质量≤ 63 kg（OR=3.674，95%CI=2.399~5.627，P<0.001）、年龄≥ 65 岁（OR=2.068，95%CI=1.375~53.110，P<0.001）、Scr ≥ 91 μmol/L（OR=1.979，95%CI=1.257~3.115，P=0.003）、联合用药数量 >5 种（OR=1.127，95%CI=1.329~3.402，P=0.002）均显著增加心房颤动患者发生华法林抗凝过度的风险。

2.4 心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的多因素 Logistic 回归分析

以心房颤动患者是否发生抗凝过度（赋值：是 =1，否 =0）为因变量，以单因素 Logistic 回归分析中有统计学差异的变量（年龄≥ 65 岁、女性、体质量≤ 63 kg、瓣膜型心房颤动、高血压、糖尿病、低蛋白血症、转氨酶异常、联合用药数量 >5 种、联用胺碘酮、Scr ≥ 91 μmol/L，赋值：是 =1，否 =0）为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示，年龄≥ 65 岁（OR=1.954，95%CI=1.243~3.073，P=0.004）、体质量≤ 63 kg（OR=2.967，95%CI=1.841~4.783，P<0.001）、联合用药数量 >5 种（OR=1.976，95%CI=1.175~3.323，P=0.010）、Scr ≥ 91 μmol/L（OR=2.087，

表 2 心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的单因素 Logistic 回归分析赋值表

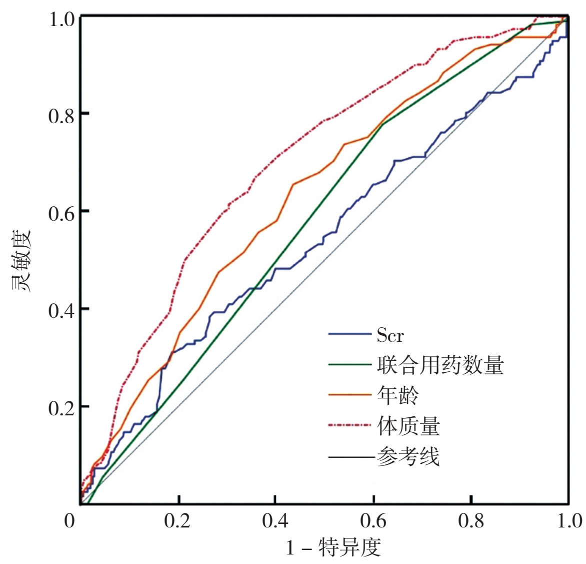
Table 2 Univariate Logistic regression analysis assignment table for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

变量	赋值
抗凝过度	是 =1，否 =0
年龄	实测值
性别	男 =1，女 =2
体质量	实测值
基线 INR	实测值
瓣膜型心房颤动	是 =1，否 =0
高血压	是 =1，否 =0
糖尿病	是 =1，否 =0
低蛋白血症	是 =1，否 =0
转氨酶异常	是 =1，否 =0
心力衰竭	是 =1，否 =0
联合用药数量	实测值
联用抗菌药	是 =1，否 =0
联用胺碘酮	是 =1，否 =0
Alb	实测值
Scr	实测值
ALT	实测值
AST	实测值

表 3 心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的单因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate Logistic regression analysis of influencing factors for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.047	0.011	16.667	<0.001	1.048	1.024~1.071
女性	0.508	0.208	5.993	0.014	1.662	1.107~2.496
体质量	-0.068	0.011	39.289	<0.001	0.934	0.915~0.954
基线 INR	1.733	1.241	1.951	0.163	5.660	0.497~64.447
瓣膜型心房颤动	1.278	0.322	15.717	<0.001	3.590	1.908~6.752
高血压	-0.692	0.267	6.710	0.010	0.501	0.297~0.845
糖尿病	-0.910	0.370	6.046	0.014	0.403	0.195~0.832
低蛋白血症	0.462	0.211	4.786	0.029	1.587	1.049~2.400
转氨酶异常	0.640	0.211	9.184	0.002	1.896	1.253~2.867
心力衰竭	0.212	0.214	0.993	0.321	1.237	0.813~1.882
联合用药数量	0.243	0.103	5.568	0.018	1.275	1.042~1.560
联用抗菌药	0.155	0.219	0.505	0.477	1.168	0.761~1.793
联用胺碘酮	0.743	0.222	11.144	0.001	2.101	1.359~3.250
Alb	-0.083	0.025	11.333	0.001	0.920	0.876~0.966
Scr	0.007	0.004	3.996	0.046	1.007	1.000~1.015
ALT	-0.018	0.007	6.697	0.010	0.982	0.968~0.996
AST	0.006	0.002	6.410	0.011	1.006	1.001~1.010



注：Scr= 血清肌酐。

图 1 连续变量预测心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of continuous variables predicting overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

表 4 连续变量预测心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的价值

Table 4 The value of continuous variables in predicting overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

变量	AUC（95%*CI*）	灵敏度	特异度	最佳截断值	*P* 值
年龄	0.632（0.590~0.672）	0.6557	0.5651	65 岁	<0.001
体质量	0.702（0.662~0.740）	0.6721	0.6419	63 kg	<0.001
联合用药数量	0.579（0.537~0.621）	0.7787	0.3767	5 种	0.002
Scr	0.542（0.499~0.584）	0.3115	0.8126	91 μmol/L	0.160

注：AUC= 曲线下面积。

95%*CI*=1.222~3.561，*P*=0.007）是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素，而糖尿病（*OR*=0.424，95%*CI*=0.191~0.939，*P*=0.034）是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的保护因素，见表 5。

表 5 心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for overanticoagulation at the initial stage of warfarin anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation

因素	β	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
年龄≥ 65 岁	0.670	0.231	8.413	0.004	1.954	1.243~3.073
女性	0.384	0.243	2.509	0.113	1.469	0.913~2.364
体质量≤ 63 kg	1.088	0.244	19.931	<0.001	2.967	1.841~4.783
瓣膜型心房颤动	0.645	0.376	2.946	0.086	1.907	0.912~3.984
高血压	−0.325	0.311	1.094	0.295	0.723	0.393~1.328
糖尿病	−0.858	0.406	4.474	0.034	0.424	0.191~0.939
低蛋白血症	0.386	0.234	2.716	0.099	1.471	0.930~2.328
转氨酶异常	0.200	0.244	0.672	0.412	1.221	0.757~1.970
联合用药数量 >5 种	0.681	0.265	6.593	0.010	1.976	1.175~3.323
联用胺碘酮	0.369	0.259	2.018	0.155	1.446	0.869~2.404
Scr ≥ 91 μmol/L	0.736	0.273	7.271	0.007	2.087	1.222~3.561

3 讨论

华法林是一种双香豆素类衍生物，其疗效明确、价格相对较低，一直是临床应用最为经典和广泛的口服抗凝药[15]。但华法林的药动学和药效学个体间差异较大，疗效易受到多种因素的影响。即使采用标准的治疗方案，在治疗的第一周，INR 也常常超出范围，导致出血的高风险[16]。本研究结果显示，接受 2.5 mg 华法林抗凝治疗时有 22.10% 心房颤动患者在治疗初期发生抗凝过度，低于 COHEN 等[9]研究的 33.2%，可能与不同研究纳入人群不同、华法林剂量不同有关。虽然既往研究建立了多种基于基因组学的华法林个体化给药剂量模型以确定华法林的稳定剂量，基因多态性也仅可以解释华法林个体差异的 40%~60%[17]，而且相对于遗传基因因素，患者临床特征与抗凝控制质量及临床事件的关系更为密切[18]。本研究以接受固定剂量华法林治疗的心房颤动患者为研究对象，探索患者临床特征对华法林抗凝治疗治疗初期抗凝过度的影响。

本研究结果显示，年龄≥ 65 岁是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素。国外一项研究显示，年龄是华法林治疗前 5 个月内发生抗凝过度的危险因素（*OR*=1.02，95%*CI*=1.01~1.04，*P*<0.001）[19]。李波霞[20]对心脏瓣膜置换术后患者研究的结果也发现，年龄是术后早期和维持期华法林剂量和抗凝稳定性的独立影响因素。一项纳入了 433 个华法林剂量预测模型的系统综述显示，92.61%（401/433）的华法林剂量预测模型纳入了年龄[21]。ZHANG 等[22]的研究显示，年龄超过 60 岁的中国华法林治疗患者需要减少剂量，而年龄小的患者则需要增加剂量。SHENDRE 等[23]的研究则发现，与年轻的华法林使用者相比，中、老年人对华法林的剂量要求均降低了 10.6%。

既往国内外多项研究发现体质量和华法林稳定剂量呈正相关，患者体质量越大，所需华法林稳定剂量越大[21-22, 24-27]。本研究发现，体质量对华法林稳态抗凝强度有一定预测价值，体质量≤ 63 kg 是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素，提示使用同等剂量的华法林时，患者体质量越低，越容易发生抗凝过度，与李峥嵘等[14]的结果一致。一项纳入 4 556 例华法林治疗患者研究显示随着体质量等级的下降（>120.00 kg，90.01~120.00 kg，50.01~90.00

kg，<50.00 kg），抗凝过度显著增加（*P*<0.001）[9]。COHEN 等[27]对 500 例接受华法林治疗 >48 h 的住院患者分析显示，体质量超过 70 kg 显著降低华法林治疗 48 h 后抗凝过度（INR ≥ 5）的风险（*P*=0.01）。提示对于体质量偏低的患者，给予华法林治疗后应注意监测 INR 并根据 INR 水平及时调整华法林剂量，降低发生抗凝过度的风险。

心房颤动患者往往合并多种心脑血管疾病，联合用药多，影响华法林疗效的可能性大。姚慧娟等[28]对药学门诊就诊的华法林治疗患者随访发现，53.1% 的患者联合使用影响华法林疗效的药物。黄晓丽等[29]对 1 204 例联合用药的华法林处方分析显示，合并用药 171 种，与华法林有相互作用的药物 42 种，占合并用药种类 24.56%。本研究结果显示，联合用药数量 >5 种是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素。瑞士一项多中心前瞻性队列研究显示，在≥ 65 岁的患者中，49.8% 会同时服用 4 种以上药物，联合用药使华法林治疗的大出血风险增加 83%（*HR*=1.83，95%*CI*=1.03~3.25）[30]。李峥嵘等[31]对 100 例因联合用药导致 INR 异常升高（INR>3.50）的患者分析发现，增强华法林作用的药物占 13.25%（40/302）。表明多药治疗是一个值得关注的问题，华法林联合用药数量 >5 种的患者应经常监测 INR，及时发现抗凝过度并避免出血事件。

本研究同时发现，Scr ≥ 91 μmol/L 也是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素。HUANG 等[16]的研究显示，Scr 水平与第 7 天 INR 具有相关性。多项研究显示，Scr 水平不但与华法林稳定剂量相关（均 *P*<0.05）[32-34]，而且与 INR 首次达标时间显著相关（*P*<0.05）[34]。提示对于 Scr 水平升高的患者，华法林抗凝治疗时应注意监测 INR，及时调整华法林剂量，避免出现抗凝过度导致出血。

本研究还发现，糖尿病可以显著降低接受固定剂量华法林治疗的心房颤动患者发生抗凝过度的风险（*OR*=0.424，95%*CI*=0.191~0.939，*P*=0.034），提示糖尿病患者可能对华法林敏感性较非糖尿病患者低。一项体内和体外试验表明，糖尿病高血糖所导致的蛋白质非酶糖基化反应能显著增加白蛋白与华法林的结合[35]。仇红燕[36]对接受相同剂量华法林治疗的 13 例糖尿病患者和 14 例非糖尿病患者研究发现，糖尿病患者服用华法林 24 h 后的 INR 与基线 INR 差值均显著小于非糖尿病患者（*P*<0.01），说明与非糖尿病患者相比，糖尿病可以使患者体内血液循环中游离华法林减少，药效降低，INR 升高趋势减慢。ZHANG 等[22]的研究结果也显示，合并糖尿病的中国华法林治疗患者需要增加剂量。

综上所述，对于接受华法林 2.5 mg/d 治疗的心房颤动患者，年龄≥ 65 岁、体质量≤ 63 kg、联合用药数量 >5 种、Scr ≥ 91 μmol/L 可能是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的独立危险因素，而糖尿病可能是心房颤动患者华法林抗凝治疗初期发生抗凝过度的保护因素。本研究仍存在一定的局限性：（1）随访时间较短，提取的样本数据为华法林治疗 7 d 后的 INR，因为华法林的个体差异性，可能有部分患者未达到抗凝稳态；（2）本研究虽然纳入了联合用药，但是仅记录了联合用药的数量，未具体到某种药物。虽然本研究存在局限性，但研究结果仍有一定的临床意义，可指导临床针对高龄、低体质量、联用多种药物、Scr 水平高的患者积极调整华法林治疗方案，降低抗凝过度的发生风险。

作者贡献：魏延津提出研究思路，设计研究方案，主要研究指标的提出、设计；郭德群、刘存飞负责数据的收集、资料整理与录入；李娇负责数据的统计学处理；范彩霞负责数据分析与结果的解释，撰写论文；李峥嵘负责论文的修订；邱石负责项目的指导和文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 刘艳丽，马力 . 社区心房颤动患者筛查及多学科协作的综合管理模式研究[J]. 中国全科医学，2020，23（7）：774-778. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.189.

[2] 段园霞，潘志刚，顾杰，等 . 社区老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状及影响因素研究[J]. 中国全科医学，2022，25（25）：3114-3121. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0195.

[3] 胡华超，陈娴雅，谢思媛，等 . 心房颤动合并心力衰竭患者的临床特点及治疗现状分析的多中心研究[J]. 中国全科医学，2023，26（5）：541-549. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0549.

[4] 霍礼超，李梦丽，宋明惠，等 . 心房颤动患者使用新型口服抗凝药有效性和安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国全科医学，2019，22（20）：2455-2464. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.083.

[5] CARNICELLI A P，HONG H，CONNOLLY S J，et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation：patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex[J]. Circulation，2022，145（4）：242-255. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.

[6] 郑英丽，丁征，于欢，等 . 阜外医院医师和药师协作规范化抗凝管理的回顾性分析[J]. 中国循环杂志，2019，34（10）：951-955. DOI：10.3969/j.issn.1000-3614.2019.10.003.

[7] EIKELBOOM J W，CONNOLLY S J，BRUECKMANN M，et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med，2013，369（13）：1206-1214. DOI：10.1056/NEJMoa1300615.

[8] 中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会，中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会，等 . 心

房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）［J］. 中华心律失常学杂志，2022，26（1）：15-88. DOI：10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.

［9］COHEN J，WANG J J，SINVANI L，et al. Quality metrics of warfarin initiation in hospitalized older adults［J］. J Thromb Thrombolysis，2019，48（3）：459-465. DOI：10.1007/s11239-019-01905-x.

［10］OAKE N，FERGUSSON D A，FORSTER A J，et al. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation：a meta-analysis［J］. CMAJ，2007，176（11）：1589-1594. DOI：10.1503/cmaj.061523.

［11］尹燕，蔡晓雯，陈源汉，等. 强化营养护理对腹膜透析患者顽固性低白蛋白血症的疗效分析［J］. 中华肾脏病杂志，2021，37（9）：765-767. DOI：10.3760/cma.j.cn441217-20200609-00112.

［12］LIU J，JIANG H H，WU D K，et al. Effect of gene polymorphims on the warfarin treatment at initial stage［J］. Pharmacogenomics J，2017，17（1）：47-52. DOI：10.1038/tpj.2015.81.

［13］中华医学会心血管病学分会，中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识［J］. 中华内科杂志，2013，52（1）：76-82. DOI：10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.027.

［14］李峥嵘，王娟，吴芳芳，等. 华法林抗凝治疗早期国际标准化比值对抗凝强度的预测价值［J］. 药物不良反应杂志，2019，21（4）：252-257. DOI：10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.04.003.

［15］雷远丽，倪云潮，陈寿权，等. 急诊科华法林相关致命性出血114例分析［J］. 中华急诊医学杂志，2021，30（3）：336-341. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.03.014.

［16］HUANG Q，CAO L，LUO N，et al. Predicting range of initial warfarin dose based on pharmacometabolomic and genetic inputs［J］. Clin Pharmacol Ther，2021，110（6）：1585-1594. DOI：10.1002/cpt.2407.

［17］温都苏，王毅，孙建军. 贝叶斯法与多元线性回归法预测华法林剂量模型的比较研究［J］. 中国临床药理学与治疗学，2022，27（1）：33-38. DOI：10.12092/j.issn.1009-2501.2022.01.005.

［18］WEN M S，CHANG K C，LEE T H，et al. Pharmacogenetic dosing of warfarin in the Han-chinese population：a randomized trial［J］. Pharmacogenomics，2017，18（3）：245-253. DOI：10.2217/pgs-2016-0154.

［19］WESTAWAY K，CRUICKSHANK M，ROBERTS G W，et al. Factors influencing over-anticoagulation and bleeding in warfarin therapy during the initial five months of treatment［J］. Aust Nurs J，2010，17（10）：28-31.

［20］李波霞. 基因与临床因素对心脏瓣膜置换术后患者抗凝治疗的影响研究［D］. 兰州：兰州大学，2020.

［21］ASIIMWE I G，ZHANG E J，OSANLOU R，et al. Warfarin dosing algorithms：a systematic review［J］. Br J Clin Pharmacol，2021，87（4）：1717-1729. DOI：10.1111/bcp.14608.

［22］ZHANG Y Z，XIE C，XUE L，et al. A post-hoc interpretable ensemble model to feature effect analysis in warfarin dose prediction for Chinese patients［J］. IEEE J Biomed Health Inform，2022，26（2）：840-851. DOI：10.1109/JBHI.2021.3092170.

［23］SHENDRE A，PARMAR G M，DILLON C，et al. Influence of age on warfarin dose，anticoagulation control，and risk of hemorrhage［J］. Pharmacotherapy，2018，38（6）：588-596. DOI：10.1002/phar.2089.

［24］李传保，戴大鹏，胡国新，等. 指导中国汉族人群华法林用量预测方法的建立与评价［J］. 中华高血压杂志，2016，24（12）：1200. DOI：10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.12.037.

［25］TELLOR K B，NGUYEN S N，BULTAS A C，et al. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients［J］. Ther Adv Cardiovasc Dis，2018，12（8）：207-216. DOI：10.1177/1753944718781295.

［26］ALSHAMMARI A，ALTUWAYJIRI A，ALSHAHARANI Z，et al. Warfarin dosing requirement according to body mass index［J］. Cureus，2020，12（10）：e11047. DOI：10.7759/cureus.11047.

［27］COHEN J L，THOMPSON E，SINVANI L，et al. Assessment of warfarin algorithms for hospitalized adults：searching for a safe dosing strategy［J］. J Thromb Thrombolysis，2019，48（4）：570-579. DOI：10.1007/s11239-019-01902-0.

［28］姚慧娟，李平，刘昕竹，等. 药学门诊患者服用华法林随访分析［J］. 医药导报，2019，38（10）：1359-1362. DOI：10.3870/j.issn.1004-0781.2019.10.026.

［29］黄晓丽，姚笑睿，朱天翔，等. 1913例门诊患者华法林处方应用分析［J］. 海峡药学，2020，32（8）：94-96. DOI：10.3969/j.issn.1006-3765.2020.08.032.

［30］LEISS W，MÉAN M，LIMACHER A，et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism［J］. J Gen Intern Med，2015，30（1）：17-24. DOI：10.1007/s11606-014-2993-8.

［31］李峥嵘，张宗林，欧知宏，等. 与华法林联用致住院患者INR异常升高药物分析［J］. 药物不良反应杂志，2017，19（4）：260-266. DOI：10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2017.04.004.

［32］REN Y R，YANG C G，CHEN H，et al. Pharmacogenetic-guided algorithm to improve daily dose of warfarin in elder Han-chinese population［J］. Front Pharmacol，2020，11：1014. DOI：10.3389/fphar.2020.01014.

［33］任怡荣，杨晨光，陈浩，等. 药物基因学引导下的汉族老年人华法林稳态剂量模型研究，［J］. 中华老年医学杂志，2020，39（4）：380-385. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.004.

［34］NING X Y，KUANG Y，YANG G P，et al. Influence of renal insufficiency on anticoagulant effects and safety of warfarin in Chinese patients：analysis from a randomized controlled trial［J］. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol，2021，394（6）：1275-1283. DOI：10.1007/s00210-020-02037-3.

［35］QIU H Y，JIN L，CHEN J，et al. Comprehensive glycomic analysis reveals that human serum albumin glycation specifically affects the pharmacokinetics and efficacy of different anticoagulant drugs in diabetes［J］. Diabetes，2020，69（4）：760-770. DOI：10.2337/db19-0738.

［36］仇红燕. 定量糖组学揭示人血清白蛋白非酶糖基化影响不同抗凝药在糖尿病中的药效［D］. 济南：山东大学，2020.

（收稿日期：2023-07-21；修回日期：2023-08-23）

（本文编辑：康艳辉）